

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 02 JUN 2004  
WIPO PCT

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

### PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen: 103 54 862.9

Anmeldetag: 24. November 2003

Anmelder/Inhaber: Sandoz GmbH, Kundl/AT

Bezeichnung: Ramipril enthaltende feste pharmazeutische  
Zusammensetzungen und Verfahren zu  
deren Herstellung

Priorität: 22. Januar 2003 GB 0301471.9

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. Januar 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident  
Im Auftrag

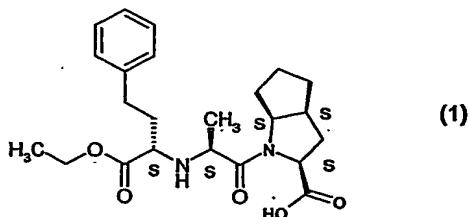
Nitschke

Die vorliegende Erfindung betrifft feste pharmazeutische Ramipril umfassende Zusammensetzungen mit einem geeignet niedrigen Wassergehalt und Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen.

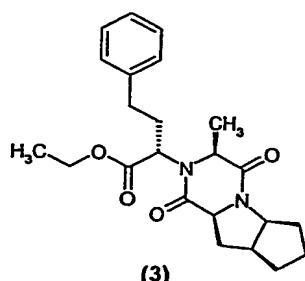
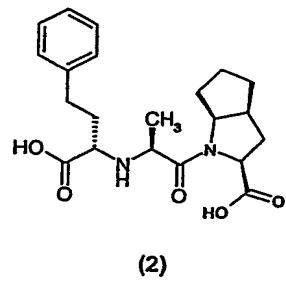
#### Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft stabile pharmazeutische Ramipril enthaltende Zusammensetzungen und Verfahren zur Herstellung derartiger Zusammensetzungen. Bei Ramipril (1) handelt es sich um (2S,3aS,6aS)-1-{(S)-N-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-alanyl}octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure-1-ethylester.

Ramipril wird unter anderem zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzversagen und Nephropathie verwendet.



Die Herstellung von Ramipril wurde in der EP 0 079 022 A2 beschrieben. Die Stabilität ist ein wichtiger Aspekt einer pharmazeutischen Zusammensetzung. Der Abbau von Ramipril erfolgt hauptsächlich auf zwei Wegen: Die Hydrolyse zu Ramiprildisäure [(2)], die in der Europäischen Pharmakopöe beschriebene Verunreinigung E] und die Cyclisierung zur Ramiprildiketopiperazid [(3)], die in der Europäischen Pharmakopöe beschriebene Verunreinigung D].



Die in der EP 0 314 878 A1 veröffentlichte Information, die bei Beanspruchungsstabilitätstests von kommerziellen Ramiprilformulierungen (z.B. Delix®) erzeugten Daten und die intern während der Entwicklung eigener Formulierungen erzeugten Daten zeigen, dass die Hauptinstabilität von der Bildung des Diketopiperazids herrührt. Tabelle 1 zeigt die Menge an Ramiprildiketopiperazid und Ramiprildisäure nach Lagerung von Delix® 1,25 mg (Chargennummer C-423, stammt aus dem deutschen Markt) während 8 Wochen bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit (RH).

Tabelle 1

Ramiprildiketopiperazid [%]	Ramiprildisäure [%]
2,16	0,16

Sofern nicht anders angegeben, werden Testwerte von Ramipril (1), Ramiprildisäure (2) und Ramiprildiketopiperazid (3) mit geeigneten HPLC-Verfahren, beispielsweise gemäß Beschreibung in der Europäischen Pharmakopöe 2001, Monographie „Ramipril“, in Prozent generiert.

Die Europäische Pharmakopöe gibt eine Grenze von 0,5% für das Diketopiperazid an und unterstützt diese Grenze. Vorzugsweise ist die Stabilität einer kommerziellen Zusammensetzung so, dass nach einer dreimonatigen, vorzugsweise sechsmonatigen, Lagerung in einer gesteuerten Umgebung von 40°C/75% Luftfeuchtigkeit der Verlust des aktiven Wirkstoffs weniger als 5% ist und die Zunahme der Verunreinigungen vorzugsweise geringer ist als das Zweifache der in der relevanten Pharmakopöe angegebenen Menge, im Falle von Ramipril der in der Europäischen Pharmakopöe für die relevante Verunreinigung in dem aktiven Bestandteil angegebenen Menge. In dem speziellen Fall von Ramipril sollte die Menge von Ramiprildiketopiperazid vorzugsweise nach einer Lagerung bei 40°C/75% Luftfeuchtigkeit während 3 Monaten, vorzugsweise 6 Monaten, 1,0% nicht übersteigen.

Gemäß der EP 0 314 878 A1 ist es wohl dokumentiert, dass Ramiprilformulierungen, die nach Standardtechniken hergestellt wurden, einen beträchtlichen Instabilitätsgrad zeigen. Hoechst gelang es, das Stabilitätsproblem zu überwinden, indem eine kommerziell teure und technisch komplizierte Technik (Beschichten von Ramipril mit einem Polymer vor dem Verpressen) eingesetzt wurde. Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass diese Stabilitätsprobleme des Standes der Technik durch Anwenden pharmazeutischer Standardtechniken bei geeigneter Steuerung/Begrenzung des Wassergehalts in der Endformulierung überwunden werden können. Es wurde festgestellt, dass die Stabilität bei den vorgeschlagenen Formulierungen und Verfahren gegenüber den gegenwärtig vermarkteten kommerziellen Formulierungen von Ramipril sogar noch verbessert ist. Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass andere Ansätze des Standes der Technik zur Stabilisierung von ACE-Inhibitoren (Formulierungen mit Säuredonoren, Formulierungen mit Natriumbicarbonat) keine geeignete stabile Formulierung lieferten, wenn nicht der Wassergehalt gleichzeitig geeignet gesteuert wurde. Darüber hinaus wurde überraschenderweise festgestellt, dass Testformulierungen mit gesteuertem Wassergehalt, die die Ansätze des Standes der Technik nicht anwenden, sich als ebenso ausreichend stabil erweisen. Obwohl der Focus der Versuche auf Tablettenformulierungen gelegt wurde, konnte gezeigt werden, dass das Prinzip auch genauso für Kapseln geeignet ist und auch für Sachets als geeignet angesehen wird. Die Cyclisierung von Ramipril zu Ramiprildiketopiperazid scheint direkt mit der Gegenwart von Feuchtigkeit in der Formulierung verbunden zu sein.

Folglich betrifft die vorliegende Erfindung eine feste pharmazeutische Zusammensetzung, die

- (a) Ramipril und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon und
- (b) ein oder mehrere pharmazeutische Streckmittel enthält,

wobei die Zusammensetzung einen geeignet niedrigen Wassergehalt aufweist.

Feste pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen Tabletten, Kapseln, Capsulets und Sachets. Tabletten können geeignet beschichtet werden (filmbeschichtete Tabletten, Pillen). Kapselformulierungen können sowohl Weichkapseln als auch Hartkapseln umfassen.

Die Form des Ramiprils und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon unterliegt keinen speziellen Einschränkungen und umfasst alle pharmazeutisch akzeptablen Anhydrate, Solvate, Hydrate, kristallinen und amorphen Formen. Die Menge von Ramipril in der festen pharmazeutischen Zusammensetzung unterliegt keinen speziellen Einschränkungen und umfasst eine beliebige Menge, die pharmazeutisch wirksam ist.

Ein niedriger Wassergehalt kann durch eine Kombination von geeigneten Streckmitteln, die einen niedrigen Wassergehalt zeigen, von Verfahrensparametern, die eine Aufnahme von Feuchtigkeit während der Herstellung verhindern, und von einem geeigneten Verpackungsmaterial, das die Aufnahme von Feuchtigkeit während der Lagerung der Enddosierungsform über die Lagerungszeit hinweg verhindert, erreicht werden. Geeignete Streckmittel mit einem niedrigen Wassergehalt sind in am stärksten bevorzugter Weise spezielle Reinheitsgrade von mikrokristalliner Cellulose (z.B. Avicel PH 112), Stärke (z.B. Stärke 1500 LM), Siliciumdioxid (z.B. Sylloid AL-1 FP), Calciumhydrogenphosphat (z.B. Dicafos A), wobei die Streckmittel nicht auf die hier erwähnten Streckmittel eingeschränkt sein sollen, sondern sich auf all diejenigen erstrecken sollen, von denen kundgetan wird, dass sie Streckmittel mit einem niedrigen Wassergehalt sind, einschließlich Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Schmiermitteln, den Zerfall fördernden Mitteln, Farbmitteln usw. mit niedrigem Wassergehalt. In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann

ein oder mehrere der Streckmittel vor Verwendung oder während des Herstellungsverfahrens getrocknet werden, um das erforderliche Niveau des Wassergehalts zu erreichen. Selbst wenn Streckmittel mit niedrigem Wassergehalt eingesetzt werden, ist die Mischung und die Endformulierung empfänglich, Feuchtigkeit während der Herstellung und während der Lagerung aufzunehmen. Eine Akkumulation von Luftfeuchtigkeit während der Verarbeitung kann geeigneterweise durch Durchführung der Herstellung unter gesteuerten Umweltbedingungen eingeschränkt werden. Bevorzugt ist die Herstellung in einer Umgebung mit einer Luftfeuchtigkeit von 35% bei Umgebungstemperatur, vorzugsweise in einer Umgebung einer Luftfeuchtigkeit von 35% bei 30°C.

Eine Akkumulation von Feuchtigkeit während der Lagerung kann geeigneterweise durch Verwendung von Verpackungsmaterialien, die bekanntermaßen gegenüber einem Eindringen von Luftfeuchtigkeit geeignet dicht sind, vermieden werden. Bevorzugte Verpackungsmaterialien sind Behälter einschließlich Deckel aus Polyethylen und/oder Polypropylen und/oder Glas und Blister oder Strips aus Aluminium oder hochdichtem Polyethylen.

Andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind folglich Packungen, die Zusammensetzungen mit einem geeignet niedrigen Wassergehalt umfassen, die mit Verpackungsmaterialien verpackt sind, die geeignet dicht gegenüber einem Eindringen von Luftfeuchtigkeit sind, vorzugsweise Verpackungsmaterialien gemäß den obigen Ausführungen.

Der Wassergehalt in der Zusammensetzung kann beispielsweise durch eine Verlust-beim-Trocknen (LOD) - und/oder Karl-Fischer (KF) -Analyse, wie sie dem Fachmann auf dem einschlägigen Fachgebiet wohl bekannt ist, bestimmt werden. Für die Bestimmung aller angegebenen Daten wurden die nachfolgend angegebenen Verfahren verwendet. Von diesen zwei Verfahren ist die Karl-Fischer-Analyse bekanntermaßen besser reproduzierbar und genauer. Somit

ist die Karl-Fischer-Analyse das bevorzugte Verfahren zur Bestimmung des Wassergehalts in pharmazeutischen Formulierungen.

LOD: Für Tablettenformulierungen werden die Tabletten in einem Mörser mit einem Pistill zu Pulver zerstoßen. Für Kapsel- oder Sachetformulierungen wird der Inhalt der Kapsel oder des Sachets ausgeleert. Der Verlust beim Trocknen wird auf einer Feuchtigkeitswaage, z.B. Mettler LP 16, unter Verwendung von etwa 1,0 g der Probe bestimmt. Das Gemisch wird gleichmäßig auf der Wägeplatte der Feuchtigkeitswaage verteilt. Die Wägeplatte wird auf 80°C vorerwärmst und das Gemisch wird anschließend 15 min bei 100°C getrocknet.

KF: Für Tablettenformulierungen werden Tabletten in einem Mörser mit einem Pistill zu Pulver zerstoßen. Für Kapsel- oder Sachetformulierungen wird der Inhalt der Kapsel oder des Sachets ausgeleert. Der Wassergehalt wird mit einer automatisierten KF-Vorrichtung, beispielsweise Metrohm 784 KFP Titrino, unter Verwendung eines herkömmlichen Karl-Fischer-Reagens unter Verwendung von 0,1 g der Probe bestimmt.

Die Herstellung des Produkts mit herkömmlichen Streckmitteln führt zu einer beträchtlich hohen Verringerung von Ramipril und Erhöhung von Ramiprildiketopiperazid bei der Lagerung. In der EP 0 317 878 A1 wurde die Erhöhung von Ramiprildiketopiperazid auf 22,8% nach 6 Monaten bei 40°C/70% relativer Luftfeuchtigkeit und die Verringerung von Ramipril hinunter auf 20% nach 6 Monaten bei 40°C mechanischer Beanspruchung zugeschrieben und folglich wurde der wirksame Bestandteil beschichtet, um ihn vor mechanischer Beanspruchung zu schützen.

Kommerzielle Formulierungen von Ramipril können als Referenz für mit herkömmlichen Streckmitteln hergestellte und normale Niveaus eines Wassergehalts zeigende Formulierungen genommen werden. Ergebnisse mit kommerziellen Formulierungen von Ramipril, die mit

einer LOD-Analyse und KF-Analyse erhalten wurden, sind in den Tabellen 2 und 3 angegeben.

**Tabelle 2**

**Wassergehalt der ursprünglichen Formulierung gemäß Bestimmung  
mittels KF-Analyse**

Produkt-name	Chargen-Nummer	Stärke	Formulierung	Land	Wasser-Gehalt (Gew.-%)
Delix®	40A428	2,5 mg	Tabletten	Deutschland	8,00
Delix®	40A475	5 mg	Tabletten	Deutschland	7,34
Delix® Protect	1W425	10 mg	Tabletten	Deutschland	7,24
Tritace®	W245	1,25 mg	Kapsel	Österreich	11,07
Tritace®	A232	2,5 mg	Kapsel	Österreich	10,03
Tritace®	A228	5 mg	Kapsel	Österreich	9,95
Tritace®	W429	10 mg	Tabletten	Österreich	7,78

**Tabelle 3**

**Wassergehalt der ursprünglichen Formulierung gemäß Bestimmung  
mittels LOD-Analyse**

Produkt-name	Chargen-Nummer	Stärke	Formulierung	Land	Wasser-Gehalt (Gew.-%)
Delix®	40A428	2,5 mg	Tabletten	Deutschland	6,37%
Delix®	40A475	5 mg	Tabletten	Deutschland	6,11%
Delix® Protect	1W425	10 mg	Tabletten	Deutschland	5,97%
Tritace®	W245	1,25 mg	Kapsel	Österreich	9,52%
Tritace®	A232	2,5 mg	Kapsel	Österreich	8,68%
Tritace®	A228	5 mg	Kapsel	Österreich	8,40%
Tritace®	W429	10 mg	Tabletten	Österreich	6,70%

Dieser Typ der Formulierung ist lediglich stabil, wenn Ramipril durch eine Polymerbarriere von den wasserhaltigen Streckmitteln getrennt wird. Die Wirkung der Barriere wurde gemäß EP 0 317 878 A1 einer geringeren mechanischen Beanspruchung während des Verpressens zugeschrieben, gemäß unseren überraschenden Erkenntnissen kann sie jedoch einer Minimierung des Kontakts von Ramipril mit Wasser bei der Lagerung über die Lagerungszeit hinweg zugeschrieben werden.

In den Beispielen 3 und 4 generierte Stabilitätsergebnisse zeigen die bessere Stabilität der Formulierungen mit niedrigem Wassergehalt (Tabelle 4).

**Tabelle 4**

**Stabilität von Ramipril in Tabletten als Funktion des Wassergehalts**

Untersuchung von Ramipril [%]		
	Beispiel 3 (Wassergehalt mittels LOD-Analyse: 2,71 Gew.-%)	Beispiel 4 (Wassergehalt mittels LOD-Analyse: 6,60 Gew.-%)
Zu Beginn	101,11	97,85
Nach 1 Woche	102,23	90,73
Nach 2 Wochen	99,90	-
Nach 4 Wochen	101,21	-

Neben der Wahl von Streckmitteln mit niedrigem Wassergehalt ist die Durchführung der Herstellung in einer Umgebung mit einer ausreichend niedrigen relativen Luftfeuchtigkeit gemäß Demonstration in dem beigefügten Beispiel essentiell. Eine gemäß Beispiel 1 hergestellte Mischung wurde gut definierten Umweltbedin-

gungen einer relativen Luftfeuchtigkeit bei Umgebungstemperatur bis zu 6 h ausgesetzt. Lediglich bei Beibehaltung der relativen Luftfeuchtigkeit bei etwa 30% konnte die anfängliche Beladung mit Feuchtigkeit beibehalten werden. Bei Umgebungsluftfeuchtigkeitsniveaus (50% bis 60%) nahm die Mischung signifikant bereits nach 2 h Feuchtigkeit auf (Tabelle 5). Wenn man bedenkt, dass normale Verarbeitungszeiten für pharmazeutische Produkte in einem Bereich von 8 h bis zu 1 Woche liegen, wird die Steuerung dieses Parameters essentiell.

Tabelle 5

**Wasseraufnahme in Tabletten als Funktion der relativen  
Luftfeuchtigkeit während der Herstellung**

Zeit [h]	30% relative Luftfeuchtigkeit		50% bis 60 % relative Luftfeuchtigkeit		70% relative Luftfeuchtigkeit	
	LOD [Gew.-%]	KF [Gew.-%]	LOD [Gew.-%]	KF [Gew.-%]	LOD [Gew.-%]	KF [Gew.-%]
2	3,21	4,09	5,31	6,60	5,79	6,87
4	3,19	5,33	5,41	6,62	7,49	7,70
6	3,51	4,24	5,91	6,67	7,90	8,46

Der dritte Faktor zur Steuerung der Luftfeuchtigkeit in dem Endprodukt besteht darin, die Aufnahme von Feuchtigkeit während der Lagerung zu verhindern. Es ist gut bekannt, dass die Lagerung der Produkte in den Behältern einschließlich Deckel aus Polypropylen und/oder Polyethylen und/oder Glas oder in Blistern und/oder Strips aus Aluminium oder hoch dichtem Polyethylen verhindert, dass diese während der Lagerung über die Lagerungszeit hinweg Feuchtigkeit aufnehmen. Tabelle 6 zeigt die Aufnahme von Feuchtigkeit von gemäß Beispiel 1 hergestellten und bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit in verschiedenen Verpackungsmaterialien gelagerten Tabletten. Während Trilaminat (PVD/PE/PVDC

250  $\mu$ /25  $\mu$ /90 gsm und Aluminiumfolie 20  $\mu$ m)-Blisterpackungen ein Sättigungsniveau bereits nach 1 Monat erreichen, zeigen Polypropylenbehälter mit Polyethylendeckel und Alu/Alustrips keine Erhöhung des Wassergehalts über bis zu 6 Monate.

**Tabelle 6**  
**Wassergehalt als Funktion des Verpackungsmaterials**

Zeit [Monate]		LOD [Gew.-%]	
	PVC/PE/PVDC 250 $\mu$ /25 $\mu$ / 90 gsm und Aluminium- folie 20 $\mu$ m Blisterpackung	Alu/Alu 40 $\mu$ m Strippackung	Polypropylen- behälter mit Polyethylen- deckel
0	3,29	3,29	3,29
1	5,70	3,51	-
2	5,79	2,61	-
3	-	2,30	2,81
6	-	1,93	2,79

Die Anwendung der oben genannten Prinzipien liefert verlässlich Zusammensetzungen mit einem geeignet niedrigen Wassergehalt, vorzugsweise von weniger als 4,0 Gew.-%, am stärksten bevorzugt von weniger als 3,0 Gew.-%, gemäß Bestimmung mittels LOD-Analyse, oder von weniger als 5,5 Gew.-%, in am stärksten bevorzugter Weise von weniger als 4,5 Gew.-%, gemäß Bestimmung mittels KF-Analyse. Durch Anwendung geeigneter Verpackungstechniken kann der Feuchtigkeitsgehalt in der Formulierung geeignet niedrig gehalten werden.

Es wurde überraschenderweise beobachtet, dass diese pharmazeutischen Zusammensetzungen sich unter beschleunigten Testbedingungen lediglich dann als ausreichend stabil erwiesen, wenn der

Wassergehalt niedrig ist. Gleichzeitig mit einer Zunahme der Feuchtigkeit erfolgte ein Abbau zu Diketopiperazid.

#### **Arbeitsbeispiele:**

##### **Beispiel 1:**

Während des Herstellungsverfahrens wurden Umweltbedingungen von 30% relative Luftfeuchtigkeit/30°C gehalten. Gemahlenes Glycinhydrochlorid (0,300 kg) wird mit Ramipril (0,125 kg), mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 112, 7,125 kg), Kieselgallerte (Syloid AL-1-FP, 0,800 kg) und vorgelatinisierter Stärke (Stärke 1500 LM, 0,450 kg) trocken vermischt, worauf das erhaltene Gemisch mit Glycerindibehenat (Compritol ATO 888, 0,200 kg) trocken vermischt und verpresst wurde. Man erhielt 100.000 Tabletten, die jeweils 1,25 mg Ramipril enthielten.

Für die beigefügte Stabilitätsuntersuchung werden die Tabletten sofort in PVC/PE/PVDC 250 µ/25 µ/ 90 gsm und Aluminiumfolie 20 µm Blisterpackungen und Alu/Alu 40 µm Strips verpackt. Die Proben werden einem Stabilitätstest bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Tabletten nach Herstellung liefert 3,19 Gew.-%.

**Tabelle 7**  
**Stabilität und Wassergehalt als Funktion des**  
**Verpackungsmaterials**

Verpa-ckung	Alu/Alu 40 µm Strippackung			PVC/PE/PVDC 250 µ/25 µ/ 90 gsm und Aluminiumfolie 20 µm Blisterpackung		
	Zeit [Monate]	LOD [Gew.-%]	Ramipril [%]	Diketo-piperazid [%]	LOD [Gew.-%]	Ramipril [%]
0	3,19	98,68	0,12	3,19	98,68	0,12
2	2,91	97,87	0,12	5,81	65,63	9,68

Beispiel 1 zeigt, dass mit Glycinhydrochlorid hergestellte pharmazeutische Zusammensetzungen sich unter beschleunigten Testbedingungen als ausreichend stabil erweisen, wenn der Wassergehalt niedrig ist, sie sich jedoch als instabil erweisen, wenn der Wassergehalt auf normale Niveaus von Feuchtigkeit in den pharmazeutischen Formulierungen ansteigt.

**Beispiel 2:**

Während des Herstellungsverfahrens werden Umweltbedingungen von 30% relativer Luftfeuchtigkeit/30°C gehalten. Gemahlenes Glycinhydrochlorid (0,300 kg) wird mit Ramipril (0,500 kg), mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 112, 29,36 kg), Kieselgallerte Syloid AL-1-FP, 3,200 kg), vorgelatinisierter Stärke (Stärke 1500 LM, 1,800 kg) und Eisenoxidrot (0,040 kg) trocken vermischt, worauf das erhaltene Gemisch mit Glycerindibehenat (Compritol ATO 888, 0,800 kg) trocken vermischt und verpresst wird, wobei 100.000 Tabletten, die jeweils 5 mg Ramipril enthalten, erhalten werden. Diese werden sofort in PVC/PE/PVDC 250 µ/25 µ/90 gsm und Aluminiumfolie 20 µm Blisterpackungen, Alu/Alu 40 µm Strips und Polypropylenbehälter mit Polyethylendeckel verpackt. Die LOD-Analyse der Tabletten nach Herstellung liefert 3,19 Gew.-%.

Tabelle 8

**Stabilität von Ramipril (1), Erzeugung von  
Ramiprildiketopiperazid (3) und Wassergehalt als Funktion  
des Verpackungsmaterials**

Packung	PVC/PE/PVDC 250 µ/25 µ/90 gsm und Aluminium- folie 20 µm Blisterverpackung			Alu/Alu 40 µm Stripverpackung			Polypropylen- Behälter mit Polyethylen- Deckel		
Zeit [Monate]	LOD [Gew.- %]	(1) [%]	(3) [%]	LOD [Gew.- %]	(1) [%]	(3) [%]	LOD [Gew.%]	(1) [%]	(3) [%]
0	2,41	99,78	0,14	2,41	99,78	0,14	2,41	99,78	0,14
1	3,97	99,56	0,09	1,90	100,88	0,12	-	-	-
2	4,71	92,54	3,89	2,11	101,61	0,18	-	-	-
3	-	-	-	1,50	99,34	0,16	2,19	99,43	0,15
6	-	-	-						

Beispiel 2 unterstützt die Ergebnisse von Beispiel 1. Insbesondere zeigt Beispiel 2, dass eine niedrige Feuchtigkeit aufweisende Zusammensetzungen Diketopiperazidniveaus beibehalten, die weit unter der Grenze von 0,5% gemäß Angabe in der Europäischen Arzneikopöe liegen und weit unter den für eine kommerzielle Ramiprilformulierung (Delix® 1,25 mg, Chargennummer C-423, stammt aus dem deutschen Markt, 2,16% Diketopiperazid) liegen.

**Beispiel 3:**

Analog zu Beispiel 1 werden Aluminiumstrips, die Tabletten mit der folgenden Zusammensetzung enthalten, hergestellt: Ramipril (1,25 mg), mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 112, 50,32 mg), Kieselgallerte (Syloid AL-1-FP, 4,6 mg), Lactose (Lactose DCL-21, 37 mg), Glycerindibehenat (Compritol ATO 888, 1,83 mg) im Labormaßstab bei Umgebungsumweltbedingungen. Die Tabletten werden in Alu/Alu 40 µm Strips verpackt und einer Stabilitätsunter-

suchung bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Tabletten nach Herstellung liefert 2,71 Gew.-%.

**Tabelle 9**  
**Stabilität bei niedrigem Wassergehalt**

	Ramipril [%]
Zu Beginn	101,11
Nach 1 Woche	102,23
Nach 2 Wochen	99,90
Nach 4 Wochen	101,21

Beispiel 3 zeigt, dass mit geeigneten Streckmitteln hergestellte und stabilisierende Mittel des Standes der Technik nicht enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen keinerlei signifikanten Abbau über 4 Wochen bei Lagerung unter beschleunigten Testbedingungen zeigen.

**Beispiel 4:**

In Analogie zu Beispiel 1 werden Aluminiumstrips, die Tabletten mit der folgenden Zusammensetzung enthalten, hergestellt: Ramipril (1,25 mg), Stärke (Stärke 1500, 20,32 mg), Siliciumdioxid Aerosil 200, 1,00 mg), Lactose (Lactose DCL-21, 78,00 mg), Ac-Di-Sol (4,00 mg) und Sterotex (1,80 mg) im Labormaßstab bei Umgebungsumweltbedingungen. Die Tabletten werden in Alu/Alu 40 µm Strips verpackt und einem Stabilitätstest bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Tabletten nach Herstellung liefert 6,60 Gew.-%.

**Tabelle 10****Stabilität bei hohem Wassergehalt**

	Ramipril [%]
Zu Beginn	97,85
Nach 1 Woche	90,73
Nach 2 Wochen	-
Nach 4 Wochen	-

Beispiel 4 zeigt, dass mit herkömmlichen Streckmitteln hergestellte und Stabilisierungsmittel des Standes der Technik nicht enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sich bei Lagerung unter beschleunigten Testbedingungen nicht als stabil erweisen. Bereits nach 1 Woche Lagerung nahm der Gehalt an Ramipril um mehr als 5% ab.

**Beispiel 5:**

Im Labormaßstab bei Umgebungsumweltbedingungen werden Ramipril (1,25 mg) und Stärke (Stärke 1500, 138,75 mg) enthaltende Kapseln durch Trockenvermischen von Ramipril und Stärke 1500 und Abfüllen der Mischung in herkömmliche Hartgelatinekapseln hergestellt. Die Kapseln werden in Alu/Alu 40 µm Strips verpackt und einer Stabilitätsuntersuchung bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Kapseln liefert 8,27 Gew.-%.

**Tabelle 11****Stabilität bei hohem Wassergehalt**

	Diketopiperazid [%]
Zu Beginn	0,15
Nach 1 Woche	0,81
Nach 2 Wochen	-
Nach 4 Wochen	2,14
Nach 6 Wochen	3,93

Beispiel 5 zeigt, dass Kapselformulierungen, die ein herkömmliches Niveau eines Wassergehalts zeigen, sich bei Lagerung unter beschleunigten Testbedingungen nicht als stabil erweisen. Nach 6wöchiger Lagerung bei beschleunigten Testbedingungen erhöhte sich der Gehalt an Diketopiperazid auf 4%.

**Beispiel 6:**

In Analogie zu Beispiel 5 werden Aluminiumstrips, die Kapseln mit der folgenden Zusammensetzung enthalten, hergestellt: Ramipril (1,25 mg), Stärke (Stärke 1500 LM, 37,00 mg) und Perlitol (148,75 mg) werden vermischt und die Mischung wird im Labormaßstab bei Umgebungsumweltbedingungen in herkömmliche Kapseln gefüllt. Die Kapseln werden in Alu/Alu 40 µm Strips verpackt und einer Stabilitätsuntersuchung bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Kapseln liefert 5,79 Gew.-%.

**Tabelle 12****Stabilität bei hohem Wassergehalt**

	Diketopiperazid [%]
Zu Beginn	0,19
Nach 1 Woche	0,81
Nach 2 Wochen	-
Nach 4 Wochen	1,23
Nach 6 Wochen	3,01

Beispiel 6 unterstützt die Erkenntnisse von Beispiel 5. Eine LOD-Analyse über 5 Gew.-% gewährleistet keine ausreichend stabile Formulierung. Ein signifikanter Trend hin auf eine Stabilisierung bei verringelter Feuchtigkeitsbeladung ist naheliegend.

**Beispiel 7:**

In Analogie zu Beispiel 5 werden Aluminiumstrips, die Kapseln mit der folgenden Zusammensetzung enthalten, hergestellt: Ramipril (1,25 mg), mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, 71,48 mg), Stärke (Stärke 1500, 20,47 mg) und Arginin (1,80 mg) werden vermischt und die Mischung wird im Labormaßstab bei Umgebungsumweltbedingungen in herkömmliche Kapseln gefüllt. Die Kapseln werden in Alu/Alu 40 µm Strips verpackt und einer Stabilitätsuntersuchung bei 40°C/75% relativer Luftfeuchtigkeit unterzogen. Die LOD-Analyse der Kapseln liefert 3,24 Gew.-%.

**Tabelle 13****Stabilität bei niedrigem Wassergehalt**

	Diketopiperazid [%]
Zu Beginn	0,71
Nach 1 Woche	0,23
Nach 2 Wochen	-
Nach 4 Wochen	0,32

Beispiel 7 zeigt, dass Kapselformulierungen, die ein niedriges Niveau eines Wassergehalts aufweisen, sich bei Lagerung bei beschleunigten Testbedingungen gegenüber einer Cyclisierung des wirksamen Bestandteils zu Diketopiperazid als beträchtlich stabil erweisen. Die Beispiele 5, 6 und 7 zeigen, dass das Prinzip der Stabilisierung von Ramiprilformulierungen durch Ausschluss von Feuchtigkeit in der Formulierung ebenso für Kapselformulierungen gilt. Der Test auf Ramipril verbleibt ebenso über 95%.

Patentansprüche

1. Feste pharmazeutische Zusammensetzung, die die folgenden Bestandteile umfasst
  - (a) eine wirksame Menge von Ramipril und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon und
  - (b) ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Streckmittel, wobei die Zusammensetzung einen geeignet niedrigen Wassergehalt aufweist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der Wassergehalt weniger als etwa 5,5 Gew.-% gemäß Messung mittels Karl-Fischer-Analyse beträgt.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der Wassergehalt weniger als etwa 4,5 Gew.-% gemäß Messung mittels Karl-Fischer-Analyse beträgt.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Ramipril und/oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Anhydrats, Solvats und/oder Hydrats und/oder in kristalliner und amorpher Form vorliegt.
5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Tablette ist.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei die Tablette geeigneterweise beschichtet ist, um eine filmbeschichtete Tablette und/oder eine Pille zu liefern.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine Kapsel ist.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ein Sachet ist.
9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Streckmittel einen geeignet niedrigen Wassergehalt aufweisen.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel mikrokristalline Cellulose ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Avicel PH 112 ist.
12. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Stärke ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Stärke 1500 LM ist.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Siliciumdioxid ist.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Sylloid AL-1 FP ist.
16. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Calciumhydrogenphosphat ist.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Dicafos A oder A Tab oder wasserfreies Emcompress ist.
18. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Lactose ist.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Pharmatose DCL 21 ist.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Mannit ist.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Perlitol ist.
22. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei eines der Streckmittel Calciumsulfat ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 9, wobei eines der Streckmittel Destab oder Drierit ist.
24. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eines oder mehrere Streckmittel vor der Verwendung oder während des Herstellungsverfahrens getrocknet werden, um das erforderliche Niveau des Wassergehalts zu erreichen.
25. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Umweltbedingungen während der Herstellung bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 5% bei Umgebungstemperatur gehalten werden.
26. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 23, wobei die Umweltbedingungen während der Herstellung bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 35% bei 30°C gehalten werden.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 oder 26, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in einem Verpackungsmaterial verpackt wird, das gegenüber einem Eindringen von Luftfeuchtigkeit geeignet dicht ist.

28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das Verpackungsmaterial ein Behälter einschließlich Deckel aus Polyethylen und/oder Polypropylen und/oder Glas ist.

29. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das Verpackungsmaterial eine Stripverpackung oder Blisterverpackung aus Aluminium, das geeignet beschichtet sein kann, oder hoch dichtem Polyethylen ist.

30. Packung, die eine Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 23 umfasst, die mit einem Verpackungsmaterial verpackt ist, das gegenüber einem Eindringen von Luftfeuchtigkeit geeignet dicht ist.

31. Packung nach Anspruch 30, wobei das Verpackungsmaterial ein Behälter einschließlich Deckel aus Polyethylen und/oder Polypropylen und/oder Glas ist.

32. Packung nach Anspruch 30, wobei das Verpackungsmaterial eine Strip- oder Blisterpackung aus Aluminium, das geeignet beschichtet sein kann, oder hochdichtem Polyethylen ist.

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste pharmazeutische Zusammensetzungen, die Ramipril mit einem geeignet niedrigen Wassergehalt umfassen, und Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen.